

\* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any  
damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

[Claim(s)]

[Claim 1] A medical tubing containing a biguanide compound of difficulty water solubility in a layer which consists of a hydrophobic organic high polymer elastomer, and forms the surface at least.

[Claim 2] The medical tubing according to claim 1, wherein a biguanide compound of difficulty water solubility is a hydrochloride of chlorhexidine.

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.\*\*\* shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application]About a medical tubing, in detail, this invention is a tube used for the feeding and discarding of the effluent from the infusion solution and the inside of the body to the inside of the body, and a gas, and relates to the medical tubing which can prevent the infectious disease of the tube origin accompanying detention in the living body.

[0002]

[Description of the Prior Art]Although a catheter is mentioned as a typical example of a medical tubing, when the catheter used for an infusion solution and an effluent is detained in a patient's inside of the body, the merger of the infectious disease (henceforth a catheter infectious disease) originating in use of a catheter is a serious problem. As the portal of entry of the pathogenic microbe used as the pathogenic bacteria of a catheter infectious disease, it can be intermingled in an infusion solution, and the lumen of a catheter can be advanced, or the route which invades in accordance with the outer wall of a catheter from the skin insert portion of a catheter can be considered. In the case of an effluent catheter, the route which invades an effluent retrogressively is also considered. When a pathogenic microbe reaches in a patient's abdominal cavity, it may go on from a local inflammatory reaction to critical complication, such as failing organs.

[0003]When a catheter is especially detained in a patient's blood vessel, a thrombus generates and adheres in the peripheral surface of the catheter which is a foreign matter for a living body, but this thrombus serves as a suitable growth nest for a microorganism. If the inside of the pipe of a catheter is intermingled in an infusion solution etc. in accordance with the outer wall of a catheter from on the skin and a microorganism invades, Since the microorganism which adhered to this thrombus, increased this as a culture medium, and was increased as a result emits a toxin very harmful to a human body, or is separated in a blood flow and forms a new infection focus in other parts, a patient may emit high temperature and may run in critical condition, such as multiple organ failure, finally.

[0004]It is a very important technical problem to prevent such a catheter infectious disease, and the method of the conventional versatility is proposed as the means. To for example, the external wall surface of the portion which is equivalent to the hypodermic run portion when a catheter is detained in a patient's inside of the body. What is called the BUROBIAKKU type catheter (Broviac Type Catheter) by which the cuff formed in the cotton of polyester fiber, etc. is installed. After detention, when subcutaneous tissue carries out a \*\* exhibition into the above-mentioned cuff, a catheter and subcutaneous tissue are fixed firmly and the microorganism which invades in accordance with a catheter outer wall can be prevented physically. By making the cuff installed in this catheter contain the antimicrobial agent of a silver system, the trial which raises anti-infective more is also proposed and it has already carried out. Medical supplies, such as a catheter which contains antimicrobial agents, such as a chlorhexidine salt, in hydrophilic polymer, are proposed by JP,2-234767,A.

[0005]

[Problem(s) to be Solved by the Invention]When detaining the above-mentioned BUROBIAKKU

type catheter in the inside of the body, the distance from blood vessel interpolation admission into a club of a catheter to a skin site of puncture shall be several centimeters, a hypodermic tunnel is formed in the meantime, and said cuff is laid under the hypodermic tunnel. Therefore, since the invasion of an insert portion becomes large as compared with the puncture technique by the pallial needle generalized in recent years, it not only becomes a patient's burden, but it is expanding the place of entry of a microorganism. In the early fixed time which is not still more enough in the case of this catheter, since an infection preventive effect is not acquired at all, when the detention period of a catheter is a short period comparatively, there is a tendency which infection increases on the contrary.

[0006]The catheter indicated by said JP,2-234767,A, Since the substrate is hydrophilic polymer, when a catheter and body fluid contact, an antimicrobial agent is promptly emitted to the inside of the body. On the other hand, although it can desire to demonstrate sufficient antibacterial properties from the early stages of detention, since the releasing speed is quick, within a blood flow, most antimicrobial agents contained near the surface which can be emitted for a short period of time are emitted, and the antibacterial activity on the surface of a catheter declines substantially. It is not preferred from a viewpoint of the safety to a human body that an antimicrobial agent is emitted so much into the inside of the body, especially a blood flow for a short period of time. Then, this invention has few elution volumes per prescribed period of an antimicrobial agent, and biostimulus nature is also safe for it few, And it excels in sustained-release [ of an antimicrobial agent ], and the cotton can maintain antibacterial properties for a long period of time, and let it be a technical problem to provide the medical tubing which can prevent the infectious disease of catheter origin irrespective of the merits and demerits of a detention period.

[0007]

[Means for Solving the Problem]By this invention persons' using a hydrophobic organic high polymer elastomer as a substrate which forms a medical tubing, as a result of inquiring wholeheartedly in view of this actual condition, and blending a biguanide compound of difficulty water solubility as an antimicrobial agent, Elution of an antimicrobial agent from a base material surface of a medical tubing can control to necessary minimum, finds out giving powerful antimicrobial activity to the surface moreover, and reaches this invention. That is, this invention consists of a hydrophobic organic high polymer elastomer, and makes a gist a medical tubing containing a biguanide compound of difficulty water solubility in a layer which forms the surface at least.

[0008]Hereafter, this invention is explained in detail. First, although a medical tubing of this invention consists of a hydrophobic organic high polymer elastomer, Here, water absorption power under atmospheric temperature 20degreeC and atmosphere of 65% of relative humidity is about 1.0 or less % of the weight of an organic high polymer elastomer, and a hydrophobic organic high polymer elastomer is a high molecular compound which has rubber-like elasticity near ordinary temperature. As this hydrophobic organic high polymer elastomer, For example, Crude rubber. Or silicone rubber, such as a polymer of diene system monomers, such as butadiene, isoprene, pentadiene, hexadiene, heptadiene, and chloroprene, or a copolymer, a butylene-ethylene-styrene copolymer, an ethylene-vinylacetate copolymer, and organopolysiloxane, Polyurethane, soft polyvinyl chloride, a styrene butadiene rubber, etc. are mentioned.

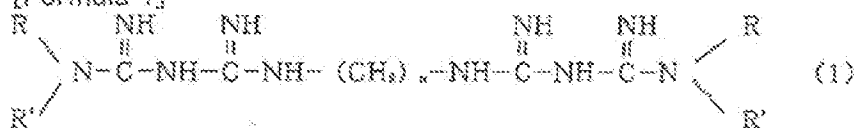
[0009]Other antimicrobial agents can be blended with the hydrophobic above-mentioned organic high polymer elastomer, or additive agents, such as a plasticizer, an antioxidant, paints for coloring, a surface-active agent, a cross linking agent, a softening agent, and a radiopacity agent, can also be added to it.

[0010]Next, although a medical tubing of this invention contains a biguanide compound of difficulty water solubility in a layer which forms the surface at least, a dissolved amount [ as opposed to the 20 \*\* distilled water 100g in a biguanide compound of difficulty water solubility ] (henceforth solubility) is a biguanide compound of 3.0g or less. As a biguanide compound of difficulty water solubility, a with a solubility [ 0.001-3.0g ] thing is used, and it is usually a thing of the range of 0.005-2.0g preferably. Since an elution volume of an antimicrobial agent will

increase if less than 0.001g of solubility is [ effect as an antimicrobial agent ] sometimes insufficient and it exceeds 3.0 g on the other hand, safety and the durability of antibacterial activity may fall. A biguanide compound is shown by the following general formula (1) or (2).

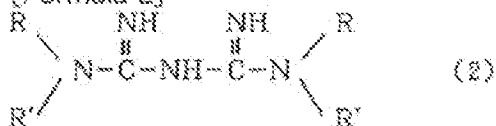
[0011]

[Formula 1]



[0012]

[Formula 2]



[0013]R in a general formula (1) and (2) An alkyl group, an amino alkyl group, It is a phenyl group, an alkylphenyl group, a halogenation phenyl group, a hydroxyphenyl group, a methoxyphenyl group, a carboxyl phenyl group, a naphthyl group, or a nitrile group, and R' is a hydrogen atom or an alkyl group. n is a positive integer and the range of 2-10 is preferred for it. If the suitable example of this biguanide compound is given, they will be 1,6-di-(4-chlorophenyl biguanide) hexane, diaminoethylbiguanide, 1,6-di-(4-aminoethylbiguanide) hexane, etc.

[0014]As a biguanide compound of difficulty water solubility in this invention, the salt of the biguanide compound shown is mentioned by the above-mentioned general formula (1) and (2).

The salt of this biguanide compound is a salt formed from the above-mentioned biguanide compound, and inorganic acid or organic acid. As the inorganic acid or organic acid which forms a biguanide compound and a salt, chloride, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, carbonic acid, GCC acid, citrate, phosphoric acid, boric acid, formic acid, acetic acid, benzoic acid, tartaric acid, etc. are mentioned, for example. Among the biguanide compounds of difficulty water solubility used in this invention, to the thermal stress to which decomposition temperature is highly applied at the time of shaping, since it is stable, the hydrochloride of chlorhexidine is adopted as most desirable example.

[0015]0.01 to 10.0 % of the weight is desirable still more preferred, and quantity of a biguanide compound of difficulty water solubility contained in the hydrophobic above-mentioned organic high polymer elastomer is 0.1 to 3.0 % of the weight. Since there is a tendency for initial unusual elution to take place when there may be no antibacterial activity with content sufficient on a base material surface at less than 0.01% of exertion \*\*, it exceeds 10.0 % of the weight and body fluid, water, etc. are contacted, safety may fall.

[0016]Next, in order to form a medical tubing of this invention, A compound of a hydrophobic organic high polymer elastomer and a biguanide compound of difficulty water solubility is adjusted, what is necessary is just to fabricate in predetermined shape using a method adopted as shaping of a publicly known elastomer, and after an appropriate time has an extrusion method as the forming process, for example. Or what is called a dipping method etc. that immerse mold goods fabricated in predetermined shape only using a hydrophobic organic high polymer elastomer in mixed liquor of an organic high polymer elastomer and a biguanide compound of difficulty water solubility are employable.

[0017]As an example of an extrusion method, a biguanide compound of difficulty water solubility with the usual extrusion machine to a hydrophobic organic high polymer elastomer by a publicly known melt kneading method melt kneading extrusion and by subsequently carrying out chip making. Extrusion molding of nothing and this material is carried out to shaping containing a biguanide compound of the above-mentioned difficulty water solubility, and it is considered as a cylindrical tube.

[0018]A medical tubing in this invention may be a lead pipe used in order to convey a fluid, a gas, etc. which are used for medical science. What kind of shape, such as circular, an ellipse form,

and a star shape, may sectional shape be?

[0019] If thrombus generation on a base material surface of a medical tubing can be controlled from an infection mechanism of a catheter infectious disease like [ the above ] when detaining a medical tubing like a catheter especially in a blood vessel, Even if there is an invasion microorganism, since the growth is minor, a catheter infectious disease can be reduced to some extent. Namely, since a catheter infectious disease can be more effectively reduced according to those synergistic effects if antibacterial properties and anti-thrombus nature are given to the medical tubing surface, It is good for the surface of a medical tubing fabricated in a hydrophobic organic high polymer elastomer containing a biguanide compound of difficulty water solubility to fix antithrombotic drugs.

[0020] Antithrombotic drugs here refer to a physiological active substance at large [ with activation of blood fibrinogenolysis, or depressant action of coagulation ]. By a fibrinolytic activity substance, plasmin, BURINORAZE, urokinase, streptokinase, an organization plasminogen activator, etc. are mentioned, and heparin etc. are mentioned as an inhibitor-of-coagulation substance. As a fixing method to the surface of a hydrophobic organic high polymer elastomer which is a substrate of a medical tubing, such antithrombotic drugs, A method of fixing a physiological active substance already known can be adopted, for example, a method by (1) covalent bond, a method of carrying out embedding to a layer which forms near (2) surfaces, a method by (3) ionic bonds, a method by (4) physical adsorption, etc. can be adopted. A method of fixing a fibrinolytic activity substance by a covalent bond from the durability of anti-thrombus nature, stability, or safety among these methods is preferred.

[0021] The concrete method can use a fixing method of an enzyme already known, For example, various methods indicated to the 12th page - the 67th page of "fixed biocatalyst" ( Kodansha issue edited by 1000 Ichiro Hata), On a method of fixing a fibrinolytic activity enzyme to the surface of a solid indicated to JP,53-88390,A via polycarboxylic acid, and a solid surface indicated to JP,54-26394,A, polyamine, What is necessary is to make it react to a reagent which has two or more functional groups which can react to an amino group of polyamine, to form a tunic on a solid surface, and just to adopt a method etc. to which an unreacted amino group and an enzyme on a tunic are made to react further.

[0022] Hereafter, a drawing explains a medical tubing of this invention in detail. Drawing 1 and drawing 2 show an example of a medical tubing of this invention, drawing 1 is the front view, and drawing 2 is a sectional view in a X-X' line of drawing 1. The catheters 2 for intravascular detention etc. consist of the tube 1, its lumen 3, and the hub 4 that has a bore open for free passage, and contain the particles 6 of a biguanide compound of difficulty water solubility as an antimicrobial agent in the hydrophobic organic high polymer elastomer 5 which forms a catheter. A wall in which 7 forms the lumen 3 of a catheter, and 8 show an outer wall.

[0023] Drawing 3 is a sectional view showing other examples of this invention, and the catheter 2 has a three-tiered structure which consists of the interlayer 10 who consists only of a hydrophobic organic high polymer elastomer, the inner layer 11 which consists of a hydrophobic organic high polymer elastomer containing a biguanide compound of difficulty water solubility, and the outer layer 12. In the surface of the outer layer 12, it has the antithrombotic drug layer 9 formed of a covalent bond on a hydrophobic organic high polymer elastomer, and this antithrombotic drug layer 9 serves as the outer wall 8 on it.

[0024] Although it becomes drawing 1 and drawing 2 only from a hydrophobic organic high polymer elastomer containing a biguanide compound of difficulty water solubility and a biguanide compound of difficulty water solubility is contained on inside-and-outside both the surfaces at drawing 3. In addition, a biguanide compound of difficulty water solubility may be contained in either of the inside-and-outside surfaces.

[0025] A medical tubing of this invention can be used for various uses, such as pouring in of discharge of an unnecessary component in the living body, or an infusion solution to the inside of the body, and using for de, autotransfusion, etc. of extracorporeal circulation of blood further. When shape in particular, such as the length and a size of a diameter direction, is not restricted and it uses for a drainage catheter, for example, A section of a catheter can adopt an elliptical thing so that it can milk easily, or a thing etc. which had a pipeline of two or more ways allocated

by lumen can adopt various gestalten according to the purpose of use, and it can use for an extensive use.

[0026]

[Example]Next, an example explains this invention concretely.

It is a hydrochloride of chlorhexidine as example 1 Eve FREX (EVAFLEX) (ethylene-vinyl acetate copolymerization resin by Mitsui and an E. I. du Pont de Nemours poly chemical company), and an antimicrobial agent of difficulty water solubility. [Sogo Pharmaceutical Co., Ltd. make] Melt kneading of the \*\* was carried out by extruding kneading machine PCM-30 (made by Ikegai Corp.) so that the concentration of the hydrochloride of chlorhexidine after kneading might be about 1.0% of the weight, and the antimicrobial material for shaping which the chlorhexidine hydrochloride distributed uniformly was manufactured. Extrusion molding of the catheter of 14G (gauge) the outer diameter of 1.98 mm and 1.32 mm in inside diameter was carried out with the tube making machine provided with the hollow dice for the obtained antimicrobial material for shaping. The antimicrobial activity of the surface of this tube shape antibacterial catheter was measured. A measuring method makes a sample the catheter fragment which made the antibacterial catheter the major axis direction of the catheter for 2 minutes. The one of the two is put into a vial bottle. The brain heart infusion culture medium (Brain.) which contains Staphylococcus aureus ATCC6538P (Staphylococcus aureus ATCC 6538P) of an abbreviation  $10^7$  individual / ml on the surface Heart Infusion broth) 10microl inoculation of [BEKUTON Dickinson overseas company (Becton-Dickinson Overseas Inc.) make] was done. Another catheter fragment was piled up on the catheter which inoculated fungus liquid, and where fungus liquid is put in the catheter fragment of two sheets, it cultivated at 37 \*\* for 4 hours. The number of microorganism after 4-hour culture was calculated by the colony counting method.

[0027]For comparison, extrusion molding of Eve FREX which does not contain an antimicrobial agent was carried out, the catheter was manufactured, the same test method as the above was presented, it cultivated as control for 4 hours, and the number of microorganism after culture was calculated. The counting result of the number of microorganism by each sample is shown in Table 1. The increase in number of microorganism was seen by the catheter which consists of Eve FREX which does not contain an antimicrobial agent. On the other hand, in the catheter which consists of Eve FREX containing a chlorhexidine hydrochloride, a remarkable reduction of number of microorganism was accepted and it was checked that the chlorhexidine hydrochloride by which embedding was carried out to the inside of a catheter had acted effectively also to the bacteria on the surface.

[0028]

[Table 1]

抗菌材料の培養菌数増減に与える影響

試料	初発菌数	4hrs. 培養後菌数
コントロール区 (抗菌剤無配合)	$3.3 \times 10^8$	$8.6 \times 10^8$
	$3.5 \times 10^8$	$1.2 \times 10^7$
	$3.4 \times 10^8$	$6.8 \times 10^6$
サンプル区 (抗菌剤配合)	$3.7 \times 10^8$	$1.6 \times 10^4$
	$3.2 \times 10^8$	$1.2 \times 10^4$
	$3.6 \times 10^8$	$1.0 \times 10^3$

[0029]Next, the inside of the sample used by the above-mentioned measurement in order to check the durability of antibacterial activity, The catheter containing a chlorhexidine

hydrochloride is disinfected with an ethanol solution 70%. After fully carrying out churning washing in the 0.1% physiological saline solution of surface-active agent Tween80 (nonionic surface active agent which added ethyleneoxide to the sorbitan fatty acid ester by a BEKUTON Dickinson overseas company), the above-mentioned culture experiment was presented again and the change in number of microorganism was measured. Here, the opposite numerical value of the number of microorganism after 4-hour culture was taken, the difference with the opposite numerical value of initiation number of microorganism was searched for, and control of this value and the difference of the sample were searched for as increase-and-decrease a difference of a value. This increase-and-decrease difference of a value can be treated as a parameter which shows that the antimicrobial activity of subject material is so high that a numerical value is large. Transition of increase-and-decrease the difference of a value when washing and re-measurement are repeated to 6 times is shown in the graph of drawing 4. It was shown that the catheter by this invention is maintaining sufficient antimicrobial activity, and period antibacterial properties sufficient on a actual service condition can be maintained also in the time of the 6th measurement of the washing examination by severe conditions from this result.

[0030]Next, after distilled water washed the antibacterial catheter obtained previously, it was immersed by 50 degreeC into the 80% methanol solution of 15% sodium hydroxide for 2 hours. And it is immersed by 58 degreeC into the 0.5N solution of hydrochloric acid of a 2% aminoacetal for 5 hours, distilled water washes further, and it is cancer TSURETTSU AN-169 (Gantrez AN-169) after desiccation. It was immersed at ordinary temperature for 2.5 hours into the 1% (W/V) drying acetone solution of [the maleic anhydride-methyl-vinyl-ether copolymer made from Gee Ey F (G. A.F.CORPORATION)], and reduced pressure drying was carried out after washing with acetone. This antibacterial catheter was immersed at the room temperature for 24 hours into the urokinase physiological saline buffer solution of 1,000 international units / ml, with distilled water, after washing, reduced pressure drying was carried out and the urokinase fixed antibacterial catheter was obtained. The urokinase activity of this catheter, A synthetic substrate method which measures optically AMC (7-amino-4-methyl coumarin) which is made to act on the solution of peptide MCA (Glutaryl-Gly -Arg-4-methylcoumarin amides), and is separated When measured by [82nd volume of journal OBU biochemistry (Journal of Biochemistry), and the 1495page 1977], it was checked that the urokinase of 30.5 international units / cm<sup>2</sup> has combined with the catheter surface.

[0031]The fibrinolysis activity of this catheter was measured with reference to the method (the 27th edition of "clinical-examination-method manual" revision, the Kanehara issue, the 100th page of VI chapter) of Kanai and others. That is, the urokinase fixed antibacterial catheter was cut in length of 5 mm, it carried on fibrin monotonous, and the dissolution of the fibrin film after 24-hour incubation was observed by 37 degreeC. Distilled water washed this catheter fragment, and it carried on [ another ] fibrin monotonous, and checked dissolving again. Although this operation was repeated 5 times or more and performed, the dissolution of a fibrin film was observed.

[0032]

[Effect of the Invention]Since the medical tubing of this invention consists of a hydrophobic organic high polymer elastomer, it can prevent effectively elution of an antimicrobial agent, especially early unusual elution. Since the biguanide compound of difficulty water solubility is included as an antimicrobial agent, the solubility to water is low. There is little elution from the hydrophobic organic high polymer elastomer which constitutes the tube which is a substrate. Since biostimulus nature can be controlled, it is safe, and it excels in sustained-release [ of an antimicrobial agent ], and the cotton can maintain antibacterial properties and can prevent the infectious disease of catheter origin irrespective of the merits and demerits of a detention period for a long period of time. If anti-thrombus nature is given to a tube surface in addition to antibacterial properties, the preventive effect of much more infectious disease can be done so.

\* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.\*\*\* shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

---

DESCRIPTION OF DRAWINGS

---

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1]It is a front view showing an example of the medical tubing of this invention.

[Drawing 2]It is a sectional view in the X-X' line of drawing 1.

[Drawing 3]It is a sectional view showing other examples of the medical tubing of this invention.

[Drawing 4]It is a graph which shows the durability of the antimicrobial activity of the medical tubing of this invention.

[Description of Notations]

1 Tube

2 Catheter

3 Lumen

4 Hub

5 Organic high polymer elastomer

6 The particles of a biguanide compound

7 Wall

8 Outer wall

9 Antithrombotic drug layer

10 Interlayer

11 Inner layer

12 Outer layer

---

[Translation done.]



\* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

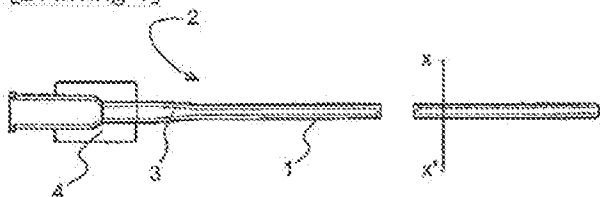
1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.\*\*\* shows the word which can not be translated.

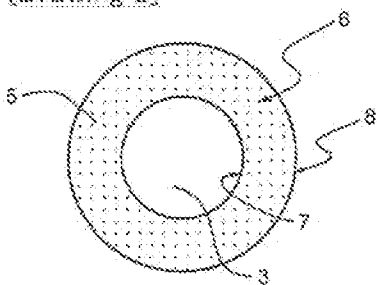
3.In the drawings, any words are not translated.

DRAWINGS

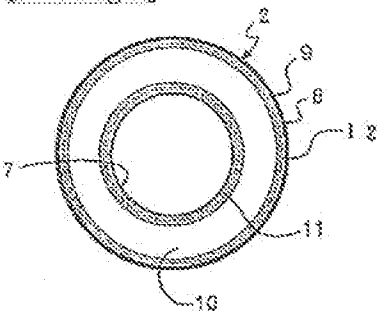
[Drawing 1]



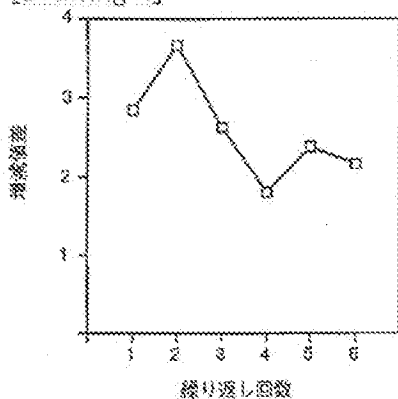
[Drawing 2]



[Drawing 3]



[Drawing 4]



# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-117326

(43)Date of publication of application : 14.05.1996

(51)Int.Cl.

A61L 29/00

A61L 31/00

(21)Application number : 08-252746

(71)Applicant : UNITIKA LTD

(22)Date of filing : 26.10.1994

(72)Inventor : YABUSHITA YASUKI

SAKAI SHINICHI

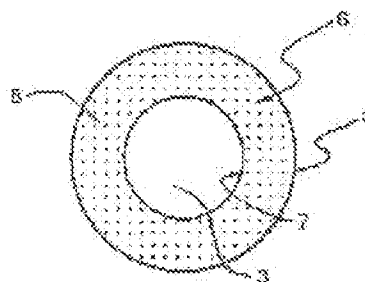
YOKOI HIROSHI

## (54) MEDICAL TUBE

### (57)Abstract:

**PURPOSE:** To obtain a medical tube made of hydrophobic organic elastomer, capable of maintaining the antibacterial property for a long period of time by incorporating water insoluble biguanide compound into at least a layer to form the surface, and capable of preventing infection diseases derived from catheters.

**CONSTITUTION:** The medical tube capable of preventing infection diseases derived from catheters retained in a human body, comprises hydrophobic organic elastomer 5 as a substrate and a mixture of water insoluble biguanide compound 6 as an antibacterial agent. Thereby the elution of the antibacterial agent from the surface of the substrate is controlled to the minimum and a strong antibacterial activity is given to the surface. The organic elastomer 5 should have a water absorption power of about 1.0%, by weight or less under the atmosphere of 20° C and 65%, relative humidity, and have a rubber-like elasticity at around the ordinary temperature. And the biguanide compound 6 should have a dissolving quantity of 3.0g or less with regard to 100g of ordinary distilled water at 20° C.



(13) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-117326

(43) 公開日 平成8年(1996)5月14日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 L 29/00	B			
31/00	B			

審査請求 未請求 請求項の数2 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平6-262746

(22) 出願日 平成8年(1994)10月29日

(71) 出願人 000004503

ユニチカ株式会社

兵庫県尼崎市東本町1丁目50番地

(72) 発明者 篠下 安紀

京都府宇治市宇治小橋23番地 ユニチカ株式会社中央研究所内

(72) 発明者 酒井 慎一

京都府宇治市宇治小橋23番地 ユニチカ株式会社中央研究所内

(72) 発明者 横井 祥

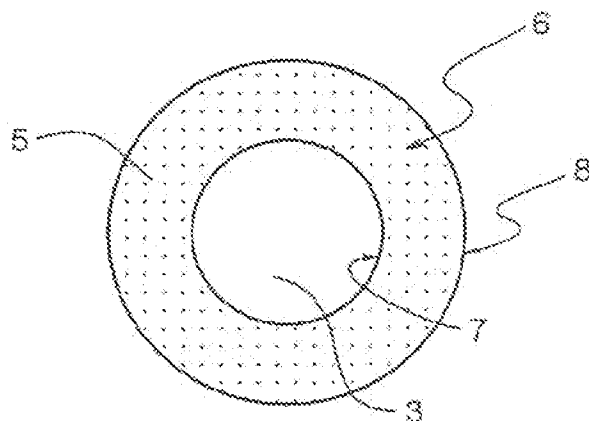
京都府宇治市宇治小橋23番地 ユニチカ株式会社中央研究所内

(54) 【発明の名称】 医療用チューブ

(57) 【要約】

【目的】 抗菌剤の所定期間当たりの溶出量が少なく、生体刺激性も少なく安全であり、かつ抗菌剤の徐放性に優れ、長期間わたって抗菌性を維持することができ、留置期間の長短にかかわらずカテーテル由来の感染症を防止することができる医療用チューブを提供する。

【構成】 疎水性の有機高分子エラストマーからなり、少なくともその表面を形成する層に難水溶性のビグアニド化合物を含有することを特徴とする医療用チューブ。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 疎水性の有機高分子エラストマーからなり、少なくともその表面を形成する層に難水溶性のビグアニド化合物を含有することを特徴とする医療用チューブ。

【請求項2】 難水溶性のビグアニド化合物がクロルヘキシジンの塩酸塩であることを特徴とする請求項1記載の医療用チューブ。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、医療用チューブに関し、詳しくは体内への輸液や体内からの排液及び気体の給排に使用されるチューブであって、体内留置に伴うチューブ由来の感染症を防止できる医療用チューブに関する。

## 【0002】

【従来の技術】 医療用チューブの代表的な例としてカテーテルが挙げられるが、輸液、排液に用いられるカテーテルを患者の体内に留置した場合、カテーテルの使用に由来する感染症（以下、カテーテル感染症という）の合併は重大な問題である。カテーテル感染症の起炎菌となる病原微生物の侵入門戸としては、カテーテルの内腔を輸液に混在して進入したり、あるいはカテーテルの皮膚挿入部からカテーテルの外壁に沿って侵入するルートが考えられる。また、排液カテーテルの場合は、排液を逆行的に侵入するルートも考えられる。病原微生物が患者の体腔内に到達したときは、局所的な炎症反応から臓器不全等の重篤な合併症に進行する場合もある。

【0003】 特に、患者の血管内にカテーテルを留置した場合、生体にとって異物であるカテーテルの問題表面には血栓が生成・付着するが、この血栓は微生物にとって好適な増殖巣となる。皮膚上からカテーテルの外壁に沿って、あるいはカテーテルの管内を輸液等に混在して微生物が侵入すると、この血栓に付着し、これを結核として増殖し、その結果、増殖した微生物は人体にとって極めて有害な毒素を放出したり、又は、血流内に遊離して他部位に新たな感染巣を形成するので、患者は高熱を発し、ついには多臓器不全等の重篤な症状に進行する場合もある。

【0004】 この様なカテーテル感染症を防止することは極めて重要な課題であり、その手段として従来種々の方法が提案されている。例えば、カテーテルを患者の体内に留置した時に、その皮下走行部分に相当する部分の外壁面に、ポリエステル繊維の綿等で形成されたカフが配装された、いわゆるブロビアク・タイプ・カテーテル (Brovias Type Catheter) は、留置後、皮下組織が上記カフ内に侵襲することによって、カテーテルと皮下組織とが密着に固定され、カテーテル外壁に沿って侵入する微生物を物理的に防止することができる。また、このカテーテルに配装されたカフに銀系の抗菌剤を含有さ

せることにより、より抗感染性を向上させる試みも提案され、既に実施されている。また、特開平2-234767号公報には、親水性ポリマーにクロルヘキシジン塩等の抗菌剤を含有するカテーテル等の医療用品が提案されている。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】 上記ブロビアク・タイプ・カテーテルを体内に留置する際には、カテーテルの血管内挿入部から皮膚穿刺部位までの距離を数cmとし、この間に皮下トンネルを形成し、皮下トンネルに前記カフを埋設する。従って、近年一般化されている外套針による穿刺手技と比較して、挿入部の侵襲が大きくなるので、患者の負担になるのみならず、微生物の侵入口を拡大することにもなる。さらにこのカテーテルの場合は、カフ内への組織の侵襲が十分でない初期の一定期間においては、感染防止効果は全く得られないので、比較的カテーテルの留置期間が短期の場合、かえって感染が増加する傾向がある。

【0006】 また、前記特開平2-234767号公報に開示されたカテーテルは、基材が親水性ポリマーであるので、カテーテルと体液が接触した際に抗菌剤が速やかに体内に放出され、留置初期から十分な抗菌性を発揮することが望めるものの、反面、放出速度が速いため血流内では短期間で放出可能な表層付近に含有される抗菌剤の大部分が放出され、カテーテル表面の抗菌力は大幅に低下する。また、体内、特に血流内へ抗菌剤が短期間に多量に放出されることは、人体への安全性の観点から好ましくない。そこで、本発明は、抗菌剤の所定期間当たりの溶出量が少なく、生体刺激性も少なく安全であり、かつ抗菌剤の徐放性に優れ、長期間わたって抗菌性を維持することができ、留置期間の長短にかかわらずカテーテル由来の感染症を防止することができる医療用チューブを提供することを課題とするものである。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明者らはかかる環境に鑑み、鋭意検討した結果、医療用チューブを形成する基材として疎水性の有機高分子エラストマーを用い、かつ抗菌剤として難水溶性のビグアニド化合物を配合することにより、医療用チューブの基材表面からの抗菌剤の溶出が必要最低限に抑制でき、しかも、表面に強力な抗菌活性を付与することを見い出し、本発明に到達したものである。すなわち、本発明は、疎水性の有機高分子エラストマーからなり、少なくともその表面を形成する層に難水溶性のビグアニド化合物を含有することを特徴とする医療用チューブを要旨とするものである。

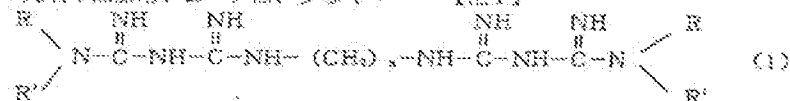
【0008】 以下、本発明を詳細に説明する。まず、本発明の医療用チューブは、疎水性の有機高分子エラストマーからなるものであるが、ここで、疎水性の有機高分子エラストマーとは、気温20℃、相対湿度65%の雰囲気下における吸水能が約1、0重量%以下の有機高

3

分子エラストマーであって、常温付近でゴム状弾性を有する高分子化合物である。かかる難水性の有機高分子エラストマーとしては、例えば、天然ゴム又はブタジエン、イソプレン、ペンタジエン、ヘキサジエン、ヘプタジエン、クロロプレン等のジエン系モノマーの重合体あるいは共重合体、ブチレン-エチレン-スチレン共重合体、エチレン-酢酸ビニル共重合体、オルガノポリシロキサン等のシリコンゴム、ポリウレタン、軟質ポリ塩化ビニル、スチレン-ブタジエンゴム等が挙げられる。

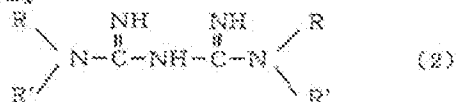
【0009】また、上記難水性の有機高分子エラストマーには、他の抗菌剤を配合したり、あるいは可塑剤、酸化防止剤、着色用顔料、界面活性剤、架橋剤、柔軟剤、X線不透過剤等の添加剤を加えることもできる。

【0010】次に、本発明の医療用チューブは、少なく \*



【0012】

【化2】



【0013】一般式(1)、(2)において、Rはアルキル基、アミノアルキル基、フェニル基、アルキルフェニル基、ハロゲン化フェニル基、ハイドロキシフェニル基、メトキシフェニル基、カルボキシフェニル基、ナフチル基またはニトリル基であり、R'は水素原子またはアルキル基である。nは正の整数であり、2~10の範囲が好適である。かかるビグアニド化合物の好適な例を挙げれば、1,6-ジ(4-クロロフェニル)ビグアニド、ヘキサ、ジアミノヘキシルビグアニド、1,6-ジ(4-アミノヘキシル)ビグアニド、ヘキサ等である。

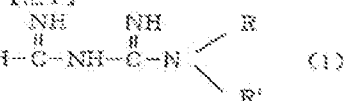
【0014】本発明における難水性のビグアニド化合物としては、上記一般式(1)、(2)で示されるビグアニド化合物の塩が挙げられる。かかるビグアニド化合物の塩は、上記ビグアニド化合物と、無機酸もしくは有機酸とから形成される塩である。ビグアニド化合物と塩を形成する無機酸または有機酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、炭酸、重炭酸、クエン酸、リン酸、ホウ酸、醋酸、酢酸、安息香酸、酒石酸等が挙げられる。本発明において用いられる難水性のビグアニド化合物のうち、クロルヘキシジンの塩酸塩は、分解温度が高く成形時に加えられる熱的ストレスに対して安定であるので、最も好ましい例として採用される。

【0015】上記難水性の有機高分子エラストマーに含有する難水性のビグアニド化合物の量は、0.01~10.0重量%が好ましく、さらに好ましくは0.1~

\*ともその表面を形成する層に難水性のビグアニド化合物を含有するものであるが、難水性のビグアニド化合物とは、20℃の蒸留水100gに対する溶解度(以下、溶解度という)が3.0g以下のビグアニド化合物である。難水性のビグアニド化合物としては、通常、溶解度0.001~3.0gのものが使用され、好ましくは0.005~2.0gの範囲のものである。溶解度が0.001g未満では抗菌剤としての効力が不十分なことがあり、一方、3.0gを超えると抗菌剤の溶出量が増加するので、安全性と抗菌力の持続性が低下することがある。ビグアニド化合物は、下記の一般式(1)または(2)で示されるものである。

【0011】

【化1】



3.0重量%である。含有量が0.01%未満では基材表面上に十分な抗菌力が発揮されないことがあり、10.0重量%を超える場合は体液、水等と接触した場合に、初期異常溶出が起る傾向があるので、安全性が低下することがある。

【0016】次に、本発明の医療用チューブを形成するには、難水性の有機高分子エラストマーと難水性のビグアニド化合物との配合物を調整し、しかる後に、公知のエラストマーの成形に採用される方法を用いて所定の形状に成形すればよく、その成形方法として、例えば、押出成形法がある。あるいは、難水性の有機高分子エラストマーのみを用いて所定の形状に成形した成形品を、有機高分子エラストマーと難水性のビグアニド化合物との混合液に浸漬する、いわゆるディッピング法等も採用できる。

【0017】押出成形法の一例としては、公知の溶融extrusion法にて、難水性の有機高分子エラストマーに難水性のビグアニド化合物を通常の押出機にて溶融混練押出し、次いでチップ化することにより、上記難水性のビグアニド化合物を含有する成形となし、この材料を押出成形して円筒状のチューブとする。

【0018】本発明における医療用チューブは、医療に用いる液体や気体等を輸送するために使用される導管であり、断面形状は円形、楕円形、星型等いかなる形状であってもよい。

【0019】さらに、上記のようにカテーテル感染症の感染機序から、特に血管内にカテーテルのような医療用チューブを留置する場合、医療用チューブの基材表面上の血栓生成を抑制できれば、侵入微生物があってもその増殖は軽微であるため、カテーテル感染症をある程度低減することができる。すなわち、医療用チューブ表面に抗菌性と抗血栓性を付与すれば、それらの相乗効果によ

ってカテーテル感染症をより効果的に低減できるので、難水溶性のビグアニド化合物を含む疎水性の有機高分子エラストマーにて成形した医療用チューブの表面に抗血栓性薬剤を固定化するとよい。

【0020】ここでいう抗血栓性薬剤とは、血液凝固の活性化あるいは凝固の抑制作用を持つ生理活性物質全般を指し、線溶活性物質では例えばプラスミン、ブリノラーゼ、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ、組織プラスミノゲン・アクチベーター等が挙げられ、凝固抑制物質としてはヘパリン等が挙げられる。このような抗血栓性薬剤を医療用チューブの基材である疎水性の有機高分子エラストマーの表面への固定化方法としては、既に知られている生理活性物質を固定化する方法を採用でき、例えば(1)共有結合による方法、(2)表面付近を形成する層に包埋する方法、(3)イオン結合による方法、(4)物理吸着による方法等が採用できる。これらの方法のうち、抗血栓性の持続性、安定性あるいは安全性などから、線溶活性物質を共有結合により固定化する方法が好ましい。

【0021】その具体的な方法は、既に知られている酵素の固定化方法が利用でき、例えば「固定化生体触媒」(千畑一郎編 講談社発行)第12頁〜第67頁に記載されている各種方法、特開昭53-88390号公報に記載されている固体の表面にポリカルボン酸を介して線溶活性酵素を固定する方法、特開昭54-26394号公報に記載されている固体表面上でポリアミンと、ポリアミンのアミノ基と反応し得る官能基を2個以上有する試薬と反応させて固体表面上に被膜を形成し、さらに、被膜上の未反応のアミノ基と試薬とを反応させる方法等を採用すればよい。

【0022】以下、本発明の医療用チューブを図面によって詳細に説明する。図1、図2は本発明の医療用チューブの一例を示すものであって、図1はその正面図であり、図2は図1のX-X'線における断面図である。血管内留置用などのカテーテル2は、チューブ1とその内腔3と連通する連孔を有するハブ4とからなり、カテーテルを形成する疎水性の有機高分子エラストマー5には、抗血栓剤として難水溶性のビグアニド化合物の粒子6を含有している。7はカテーテルの内腔3を形成する内腔壁、8は外壁を示す。

【0023】図3は本発明の他の例を示す断面図であって、カテーテル2は、疎水性の有機高分子エラストマーのみからなる中間層10と、難水溶性のビグアニド化合物を含有する疎水性の有機高分子エラストマーからなる内層11及び外層12からなる3層構造を有する。外層12の表面には、疎水性の有機高分子エラストマー上に共有結合によって形成された抗血栓性薬剤層9を有し、この抗血栓性薬剤層9が外壁8となっている。

【0024】図1、図2には、難水溶性のビグアニド化合物を含有する疎水性の有機高分子エラストマーのみか

らなるものであり、図3には内外両表面に難水溶性のビグアニド化合物を含有するものであるが、その他に内外表面の何れか一方に難水溶性のビグアニド化合物を含有するものでもよい。

【0025】本発明の医療用チューブは、体内の不要成分の排出、あるいは体内への輸液等の注液、さらには血液の体外循環の脱・返血等に用いる等、様々な用途に用いることができる。また、その長さ、径方向の寸法等の形状は特に制限されるものではなく、例えば、ドレーナージ・カテーテルに用いるときは、容易にミルキングできるようにカテーテルの断面が楕円形状のものを採用したり、あるいは内腔に2路以上の管路を配設されたもの等、使用目的に応じて種々の形態を採用し、広範な用途に用いることができる。

【0026】

【実施例】次に、本発明を実施例によって具体的に説明する。

実施例1

エバフレックス(EVAFLEX)(三井・デュポン・ポリケミカル社製のエチレン-酢酸ビニル共重合樹脂)と、難水溶性の抗血栓剤としてクロルヘキシジンの塩酸塩〔相互薬工社製〕とを、濃縮後のクロルヘキシジンの塩酸塩の濃度が約1、0重量%になるように濃縮抽出機PCM-30(池貝鉄工社製)により溶融混練し、クロルヘキシジン塩酸塩が均一に分散した成形用抗菌材料を製造した。得られた成形用抗菌材料を、中空ダイスを備えたチューブ成形機にて外径1、98mm、内径1、32mmの14G(ゲージ)のカテーテルを押し出成形した。このチューブ状の抗菌性カテーテルの表面の抗菌活性を測定した。測定方法は、抗菌性カテーテルをカテーテルの長軸方向に2分したカテーテル断片をサンプルとし、その片方をバイアル瓶に入れ、その表面上に約 $10^7$ 個/mlのスタフィロコッカス・アウレウス ATCC6538P(Staphylococcus aureus ATCC6538P)を含むブレイン・ハート・インフュージョン培地(Brain Heart Infusion broth)〔ベクトン・ディッキンソン・オーバシーズ社(Becton・Dickinson Overseas Inc.)製〕を10 $\mu$ l接種した。さらに、もう一方のカテーテル断片を菌液を接種したカテーテルの上に重ね、2枚のカテーテル断片で菌液を挟み込んだ状態で、4時間、37℃で培養した。4時間培養後の菌数をコロニーカウント法にて計数した。

【0027】比較のために、抗血栓剤を含まないエバフレックスを押し出成形してカテーテルを製造し、上記と同様の試験方法に供し、コントロールとして4時間培養し、培養後の菌数を計数した。それぞれの検体による菌数の計数結果を表1に示す。抗血栓剤を含まないエバフレックスからなるカテーテルでは菌数の増加が見られた。これに対して、クロルヘキシジン塩酸塩を含有するエバフレックスからなるカテーテルでは、菌数の著しい減少が認

められ、カテーテルの内部に包埋されたクロルヘキシジン塩酸塩が表面上の細菌に対しても有効に作用したことが確認された。

\*【0028】

【表1】

\* 抗菌材料の培養菌数増減に与える影響

試料	初発菌数	4hrs. 培養後菌数
コントロール区 (抗菌剤無配合)	$3.2 \times 10^5$	$8.6 \times 10^5$
	$3.5 \times 10^5$	$1.2 \times 10^7$
	$3.4 \times 10^5$	$8.8 \times 10^5$
サンプル区 (抗菌剤配合)	$3.7 \times 10^5$	$1.6 \times 10^4$
	$3.2 \times 10^5$	$1.2 \times 10^4$
	$3.6 \times 10^5$	$1.0 \times 10^3$

【0029】次に、抗菌力の持続性を確認するために、上記の測定で使った試料のうち、クロルヘキシジン塩酸塩を含有するカテーテルを70%エタノール水溶液で消毒し、さらに、界面活性剤 Tween 80 (ベクトン・ディッキンソン・オーバーシーズ社製のソルビタン脂肪酸エステルに酸化エチレンを付加した非イオン界面活性剤) の0.1%生理食塩水溶液中で十分に洗浄した後、再度上記の培養実験に供し、菌数の増減を測定した。ここで、4時間培養後の菌数の対数値を取り、初発菌数の対数値との差をもとめ、この値のコントロールとサンプルの差を増減値差として求めた。この増減値差は、数値の大きいほど被験材料の抗菌活性が高いことを示すパラメーターとして扱えるものである。洗浄、再計測を6回まで繰り返した時の増減値差の推移を図4のグラフに示す。この結果から、苛酷な条件による洗浄試験の6回目の計測時においても、本発明によるカテーテルは十分な抗菌活性を維持しており、実際の使用条件では十分な期間抗菌性を維持できることが示された。

【0030】次に、先に得られた抗菌性カテーテルを蒸留水で洗浄した後、1.5%水酸化ナトリウムの80%メタノール溶液中に50°Cで2時間浸漬した。そして、2%アミノアセタールの0.5N塩酸溶液中に58°Cで5時間浸漬し、さらに、蒸留水で洗浄し、乾燥後に、ガンツレッツAN-169 (Santrez AN-169) (ジー・イー・エフ社 (G. A. F. CORPORATION) 製の無水マレイン酸-メチルビニルエーテル共重合体) の1% (W/V) 脱酢アセトン溶液中に室温で2.5時間浸漬し、アセトンにて洗浄後、減圧乾燥した。この抗菌性カテーテルを、1.000国際単位/mlのウロキナーゼ生理食塩水緩衝液中に室温で24時間浸漬し、蒸留水で洗浄後、減圧乾燥してウロキナーゼ固定化抗菌性カテーテルを得た。このカテーテルのウロキナーゼ活性を、ペプチド-MCA (Gly

utaryl-Gly-Arg-4-methylcoumarin amides) の溶液に作用させて遊離するAMC (7-amino-4-methylcoumarin) を光学的に測定する合成基質法 [ジャーナル オブ バイオケミストリー (Journal of Biochemistry) 第82巻, 第1495頁 1977] により測定したところ、カテーテル表面に30.5国際単位/cm<sup>2</sup>のウロキナーゼが結合していることが確認された。

【0031】このカテーテルのフィブリン溶解性を金井らの方法 (「臨床検査法提要」改訂第27版, 金原出版発行, VI章第100頁) を参照して測定した。すなわち、ウロキナーゼ固定化抗菌性カテーテルを長さ5mmに切断し、フィブリン平板上に載せ、37°Cで24時間インキュベート後のフィブリン膜の溶解を観察した。さらに、このカテーテル断片を蒸留水で洗浄し、別のフィブリン平板上に載せ、再度溶解することを確認した。この操作を5回以上繰り返し行ったが、フィブリン膜の溶解が観察された。

【0032】

【発明の効果】本発明の医療用チューブは、疎水性の有機高分子エラストマーからなるので、抗菌剤の溶出、特に、初期の異常溶出を効果的に防ぐことができる。さらに、抗菌剤として難水溶性のビグアニド化合物を含むので、水に対する溶解度が低く、基材であるチューブを構成する疎水性の有機高分子エラストマーからの溶出が少なく、生体刺激性を抑制できるので安全であり、かつ、抗菌剤の除放性に優れ、長期間わたって抗菌性を維持することができ、留置期間の長短にかかわらずカテーテル由来の感染症を防止することができる。また、チューブ表面に抗菌性に加えて、抗血栓性を付与すると、より一層の感染症の防止効果を奏することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の医療用チューブの一例を示す正面図で

ある。

【図2】図1のX-X'線における断面図である。

【図3】本発明の医療用チューブの他の例を示す断面図である。

【図4】本発明の医療用チューブの抗菌活性の持続性を示すグラフである。

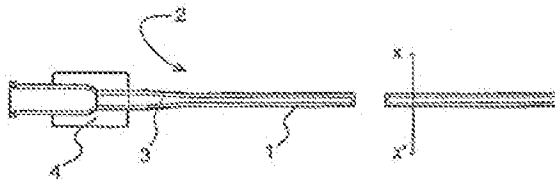
【符号の説明】

- 1 チューブ
- 2 カテーテル
- 3 内腔

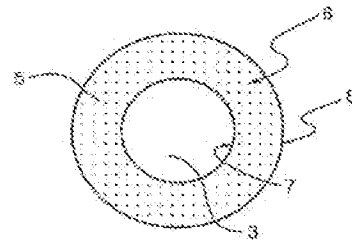
- 4 ハブ
- 5 有機高分子エラストマー
- 6 ビグアニド化合物の粒子
- 7 内壁
- 8 外壁
- 9 抗血栓性薬剤層
- 10 中間層
- 11 内層
- 12 外層

10

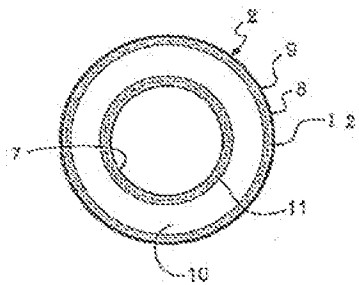
【図1】



【図2】



【図3】



【図4】

